

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

22

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy NICAISE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 juin 1909 à Saint-Dizier (Haute-Marne)

ACTION THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ASSOCIATION CRÉOSOTE-CAMPBRE

administrée par Voie Rectale

Président : M. LOEPER Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy NICAISE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 juin 1909 à Saint-Dizier (Haute-Marne)

ACTION THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ASSOCIATION CRÉOSOTE-CAMPBRE

administrée par Voie Rectale

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (E) .. Pathologie médicale.
 JUSTIN-BESANÇON, Hydrologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY..... Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES.... Pathologie médicale.
 GAYET..... Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENEAU.. Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique
 JOANNON..... Hygiène.
 LABBE (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX... Pathologie chirurgicale
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL..... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH..... Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 FONZELOT..... Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 PHILIBERT, agrégé..... Microbiologie.
 RUPPE..... Stomatologie.
 WEILL-HALLE ... Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de mon filial
et profond respect.*

A MA SŒUR A MON BEAU FRÈRE

Hommage de ma vive reconnaissance pour l'affection fraternelle qu'ils m'ont prodiguée, recréant autour de moi l'atmosphère familiale.

A MA BELLE SŒUR

A MES FRÈRES

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Avec mes sentiments de très respectueuse reconnaissance pour l'enseignement et les conseils précieux qu'il m'a donnés et le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A. MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

M. le Professeur CARNOT	1927-1928
M. le Professeur GOSSET	1928
M. le Professeur Agrégé AUBERTIN	1928

EXTERNAT

M. le Professeur LOEPER	1929
M. le Docteur ROUX-BERGER	1930
M. le Docteur DEVRAIGNE	1931
M. le Professeur LERÉBOULLET	1931
M. le Docteur MILIAN	1932-1933
M. le Docteur GOUVERNEUR	1933-1934
M. le Professeur BRINDEAU	1934
M. le Docteur HAMBURGER	1934-1935

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
F. DE GAUDART D'ALLAINES
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LELONG
MÉDECIN DES HÔPITAUX

MM. les Docteurs PERRIN, ROUDINESCO, DOSSOT
ANCIENS CHEFS DE CLINIQUE
MÉDECINS ASSISTANTS

A MES AMIS

MM. LES DOCTEURS :

REBOUL ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
RACINE CHEF DE CLINIQUE A LA FACULTÉ

*Qu'ils trouvent ici, tous deux,
mes meilleurs remerciements
pour leurs précieux conseils.*

HISTORIQUE

Nous rappellerons brièvement l'importance de l'imprégnation créosotée dans la thérapeutique des affections broncho-pulmonaires, et nous insisterons tout particulièrement sur les divers modes d'application mis en pratique récemment pour faciliter la généralisation de cet emploi et pour en augmenter l'efficacité. Ensuite, nous montrerons que si le camphre est depuis longtemps introduit en thérapeutique cardiovasculaire, grâce aux travaux des physiologistes, on a remarqué ses vertus curatives dans les affections respiratoires.

C'est en résumé un rapide aperçu historique de la thérapeutique par la créosote et par le camphre que nous allons jalonner rapidement.

Depuis la découverte de Reichenbach, en 1830, l'application de la créosote aux affections pulmonaires a subi de grandes fluctuations dans la faveur dont elle a joui. Tantôt prônée et même indiquée comme le grand médicament de la tuberculose pulmonaire, tantôt elle est rejetée et elle connaît les insuccès de toutes les thérapeutiques anti-tuberculeuses.

Dès la découverte du praticien de Moravie, l'Allemagne et l'Angleterre adoptèrent avec enthousiasme cette thérapeutique. Mais ce n'est que peu à peu qu'elle s'introduisit en France et à Paris où son application progressive s'étendit rapidement à toutes les affections respiratoires ; c'était alors une véritable panacée.

Cependant bientôt le temps venait mettre un frein aux ardeurs de ceux-là mêmes qui furent les protagonistes de la méthode. Bientôt, en effet, on constatait que l'administration par voie buccale déterminait des troubles gastriques importants, faisait perdre l'appétit aux tuberculeux pulmonaires et précipitait ainsi leur déchéance physique.

Dès lors, on substituait à l'administration buccale l'administration par voie rectale, qui avait les mêmes avantages, sans présenter les inconvénients gastriques de la première méthode.

M. Charles, dans le *Dictionnaire de Médecine et de Thérapeutique* dit : « La créosote est un principe extrait du goudron végétal. C'est un liquide oléagineux, à odeur forte, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther, dans la glycérine et le chloroforme. La créosote brûle légèrement la peau et amène l'excoriation des muqueuses. On distingue deux sortes de créosote : l'une dite végétale, extraite du goudron de bois (goudron de hêtre), l'autre dite

minérale, extraite du goudron de houille. La créosote de bois, nous apprennent les chimistes, est constituée par un mélange de composés phénoliques, dont le créosol, ou éther monométhylque de l'homopyrocatéchine, renferme en outre une quantité notable de gaïacol, de crésylol, de phénols.

Rappelons qu'il existe deux grands procédés de préparation de la créosote : le procédé français et le procédé allemand. Le procédé français donne une créosote plus riche en gaïacol.

Très rapidement, on était arrivé à la conception d'une thérapeutique fractionnée et progressive dont nombre d'états pulmonaires sont justiciables. Les applications de la créosote et de ses dérivés ayant considérablement augmenté dans ces dernières années, il faut que nous rappelions l'application de créosotal, de créosal, de créosoforme, de tannocrosoforme, qui semble avoir une efficacité thérapeutique beaucoup moins importante que la créosote elle-même.

Le Professeur Stokvis a écrit : « La créosote possède une action aussi énergique contre la tuberculose pulmonaire parce qu'elle est le plus puissant des antiseptiques, qu'elle possède en outre la propriété d'exciter dans cette maladie les fonctions digestives. On ne pourra donc déduire *a priori* l'action physiologique de la créosote de l'action propre de ses éléments constitutifs. On ne pourra l'établir que par l'étude du mélange

lui-même, car c'est tout juste l'association, en faible proportion, de différentes substances, ayant, toutes, une action de même espèce, qui fera obtenir des effets thérapeutiques et physiologiques ne représentant nullement la somme de chacune des actions en particulier mais devant être considérés comme l'expression d'une action nouvelle ».

Aussi Bardet a-t-il pu écrire : « Les vieilles préparations à bases de créosote restent toujours aussi utiles qu'autrefois ».

Et ceci est d'autant plus vrai que la voie d'élimination des substances aromatiques est la voie pulmonaire, et que l'action digestive de la créosote vient ainsi additionner ses effets bienfaisants à l'antisepsie respiratoire qu'elle réalise au plus haut point.

Cependant, Dujardin-Beaumetz, Bouchard, Albert Robin, Gimbert et de nombreux thérapeutes ont reconnu à la créosote des inconvénients importants, et ils ont précisé que cette médication devait être appliquée sous une forme précise, avec une posologie rigoureusement contrôlée.

La créosote semble agir à la fois par sa valeur antibacillaire : elle empêche à la fois la pullulation microbienne par la modification du milieu humoral qu'elle entraîne et par sa valeur antithermique, car elle diminue l'intensité des oxydations de l'organisme.

Et à ce point de vue, la créosote est très supérieure au gaïacol ou à ses dérivés.

Jaccoud d'ailleurs pensait que la créosote agissait moins comme antiseptique que comme favorisant l'évolution scléreuse de la tuberculose pulmonaire.

Mais ce sont surtout les travaux expérimentaux de Coaz et de Simon, dont la conclusion était la suivante : « La créosote a paru retarder le processus tuberculeux et diminuer l'intensité des lésions. De ce fait, l'emploi de la créosote paraît justifié dans le traitement de la phtisie ».

Cavalier, Pilatte et Mairet, reprenant cette expérimentation du point de vue bactériologique, aboutirent aux résultats suivants : une solution de créosote au centième, additionnée à un milieu propice aux cultures du bacille de Koch et qui en a été largementensemencée, entraîne l'arrêt immédiat de développement des bacilles. De cette action nécrophytique de la créosote, il convient de rappeler sur le terrain clinique les belles observations de Bouchard et Novard et de Mouton. Ce dernier auteur a étudié la médication créosotée dans la tuberculose pulmonaire. Il rapporte les observations de Sommerbrodt portant sur 5.000 tuberculeux, et qui a constaté la diminution presque constante et la disparition parfois des bacilles dans l'expectoration. Kartzer, dans sa statistique personnelle, insiste sur le fait que 40% de tuberculeux ont

eu une telle amélioration qu'ils ont pu de nouveau vaquer à leurs occupations. Bouchoneff a obtenu aussi de nombreuses améliorations lorsque la tuberculose pulmonaire était encore peu accentuée et peu évolutive. Hérard-Cornill et Hanot pensent que la créosote : « a surtout une action manifeste sur l'expectoration muco-purulente et sur les phénomènes morbides qui en sont la conséquence, notamment la fièvre et la toux ». Aussi ont-ils pu écrire : « Nous serions portés à croire en outre que la créosote a une action réelle sur l'élément bacillaire de la tuberculose et ce qui nous donne cette croyance, c'est d'une part la connaissance des vertus antiseptiques de la créosote, si bien établies par l'expérimentation ; et c'est en outre ce fait que le médicament exerce une influence exceptionnellement favorable dans le premier degré de la phtisie ».

Bouchard prescrivait la créosote à la dose de 20 à 40 cgr. par jour. Récemment Jacques Karl, dans son *Précis de thérapeutique appliquée*, indique que la créosote doit être donnée aux malades porteurs d'une laryngite bacillaire ou au cours d'affections broncho-pulmonaires aiguës pour favoriser l'assèchement bronchique. Dans la tuberculose cet auteur reconnaît : « Que la créosote améliore l'état général, amène une augmentation de poids et de force, diminue l'expectoration. La créosote agit encore comme antiseptique

fort actif à l'égard des germes d'infection secondaire qui pullulent dans les voies respiratoires des tuberculeux, et a peut-être une action sclérogène secondaire à la réaction locale qu'elle provoque, action comparable à celle de la tuberculose ».

Ainsi, la majorité des auteurs classiques vantaient les bienfaits thérapeutiques de la créosote. Il semble bien que ce qui était vrai au XIX^e siècle puisse l'être encore.

L'esprit critique des grands maîtres de cette époque ne se serait certainement pas laissé abuser de façon aussi collective. C'est pourquoi nous pensons qu'il n'est pas inutile de revenir sur les propriétés thérapeutiques de ce médicament, et sinon de le faire revenir à la mode, du moins de lui permettre d'avoir des applications plus fréquentes et dont les résultats répondent à l'éthymologie grecque du mot de κρέας (chair) et σῶζω (je conserve).

Loin de nous la pensée de revenir à l'époque des orgies créosotiques de Darembert. Mais cependant on ne peut plus ignorer qu'en 1894, Schoull et Remlinger publient un important travail sur le *Traitement des infections broncho-pulmonaires par la créosote*. En 1896, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, a lieu une grande discussion sur la créosote à laquelle prennent part Faisans, Lereboullet, Fernet, Burluraux, Ferrand.

Lorot, dans sa thèse, en 1899, en étudiant l'action des sels de créosote, démontre l'absence de toxicité et de causticité de ses composés. La même année, Fournier de Lyon, dans sa thèse, étudie l'action de la créosote dans les affections aiguës pulmonaires non tuberculeuses, et c'est le premier auteur qui emploie avec succès la créosote en dehors de la tuberculose. En 1921, Djismedjan, étudiant le *Traitement des affections broncho-pulmonaires par l'éther phosphorique de la créosote*, clos l'ère des travaux biochimiques sur les sels de créosote. Dès ce moment, l'intérêt se porte en effet sur la créosote de hêtre qui, employée selon une technique spéciale, se montre dénuée de toxicité et de causticité. C'est à cette technique que revient le nom de méthode de Schoull; ce médecin étudie en effet, de 1894 à 1920, les effets de la créosote administrée par voie rectale dont il est un chaud partisan. Louis Weiller, en 1927, dans un travail d'ensemble sur les complications pulmonaires post-opératoires, montre tout l'intérêt qui s'attache aux lavements créosotés dans la prévention et la curabilité de ces manifestations pathologiques. Dès 1929, il généralise l'emploi de cette méthode thérapeutique à toutes les affections broncho-pulmonaires aiguës, et en particulier aux complications pulmonaires de la grippe.

Schoull et Weiller, dans un ouvrage couronné par l'Académie des Sciences, insistent sur l'imprégnation

créosotée et sur sa valeur thérapeutique dans toutes les affections aiguës de l'appareil respiratoire.

Actuellement, la méthode de Schoull est couramment employée dans les services de chirurgie et de médecine, et Laederich en a résumé les principes généraux dans la *Revue critique de pathologie et de thérapeutique* de septembre 1930.

Comme le dit Dechambre, dans son *Dictionnaire encyclopédique des Sciences médicales* : « La notoriété de Reichenbach eut un grand retentissement dans toute l'Europe. Partout on se mit à expérimenter pour vérifier les assertions de l'habile chimiste, de sorte que la créosote devient le médicament à la mode. Il y eut, en effet, vers 1832 et 1833, au moment où Reichenbach annonçait les excellents résultats obtenus, un véritable engouement à l'égard de ce produit en Allemagne, en Angleterre et même à Paris. Chimistes et cliniciens étudièrent avec ardeur la créosote et furent en mesure de fournir en peu de temps des renseignements précis sur bien des points de son histoire. Nécessairement, une réaction assez vive suivit bientôt. L'enthousiasme des premiers jours disparut vite à la suite de quelques désillusions, puis peu à peu le remède héroïque tomba dans un discrédit absolu et fut à peu près oublié des médecins. Seuls les dentistes continuèrent de s'en servir pour calmer les douleurs de la carie dentaire. Cette réaction avait évidemment été trop vive, car

des recherches entreprises dans ces dernières années ont démontré que la créosote peut être employée avec profit dans bon nombre de circonstances, si ce n'est la panacée qu'avait entrevue l'imagination ardente de Reichenbach, il faut admettre cependant que le médicament est sérieux et doit figurer à une place honorable dans notre matière médicale ».

Ainsi l'histoire de la créosote se confond-elle avec celle des principaux traitements médicaux. Ils suscitent tout d'abord des espérances illimitées ; quelques échecs les font rapidement tomber dans l'oubli, et l'épreuve du temps leur donne la place méritée qu'ils auraient toujours dû avoir.

Mais si depuis longtemps la créosote a droit de cité dans le traitement des affections respiratoires, ce n'est que beaucoup plus récemment que *le camphre* a été employé dans ce but. On connaissait déjà son rôle si puissant dans la thérapeutique des affections cardiovasculaires. Mais c'est peut-être le Professeur Marfan qui, le premier, a insisté sur l'emploi de l'huile camphrée en injections hypodermiques dans le traitement des broncho-pneumonies chez les enfants du premier âge.

Nous ne pouvons mieux faire que de rappeler ce qu'il écrivait : « Jusqu'à six mois, on injecte 1 /4 de gr. ; après six mois, un 1 /2 gr. ; après deux ans 1 gr. ». L'injec-

tion est d'ordinaire renouvelée tous les deux ou trois jours. Elle peut être faite tous les jours si les cas l'exigent. L'effet de ces injections est excellent. On peut se demander comment agit le camphre. Il agit d'abord, comme Alexander l'a indiqué, en relevant l'énergie nerveuse et cardiaque. Mais le camphre est un expectorant, d'après Binz. Et ici il faut bien tenir compte de cette action. Il provoque aussi parfois une abondante diaphorèse et il abaisse la température. Peut-être agit-il aussi sur l'infection et l'intoxication. Chez les enfants dont la peau est recouverte d'ecthyma ou de lésions pyodermiques, il faut s'abstenir autant que possible de faire des injections sous-cutanées, car alors, malgré les précautions que l'on prend, on n'évite pas toujours les abcès. Dans ce cas, dit cet auteur, on essaiera d'administrer le camphre par la bouche, à la dose de 1 cgr.

Alexander et Weismayer, ont préconisé l'huile camphrée en injections hypodermiques dans le traitement de l'hémoptysie : 3 cc. d'huile camphrée ont suffi pour faire cesser l'hémorragie en quelques minutes.

Enfin, en 1918, à la Société Médicale des Hôpitaux, MM. Loeper et Fumouze ont préconisé les injections intraveineuses d'huile camphrée dans les formes asphyxiques de la grippe.

Ces auteurs disaient : « L'huile camphrée à haute dose est employée systématiquement dans ces formes

comme dans la plupart des états pulmonaires. Il faut bien dire que par ces différentes méthodes : saignées abondantes et renouvelées, injections sous-cutanées ou intra-veineuses de sérum sucré ou adrénaliné, on n'obtient qu'un pourcentage de guérisons infime.

« Les différents travaux qui ont été publiés récemment sur l'action par voie intra-veineuse de l'huile camphrée dans le champ nous ont conduit à utiliser ce procédé dans le traitement des formes asphyxiques de la grippe. Nous avons ainsi traité 38 malades et avons obtenu 20 guérisons, ce qui donne une proportion de 55 à 60%.

« L'huile camphrée était administrée systématiquement depuis l'entrée du malade à l'hôpital et chaque jour à la dose de 2 cc. d'une solution à 10 cgr. L'injection doit être poussée lentement et avec quelques précautions dans la veine du bras ; nous n'avons jamais observé d'accidents.

« Le résultat immédiat consiste dans une sédation des phénomènes nerveux et l'apparition d'une euphorie remarquable. Le relèvement de la tension artérielle, le ralentissement des battements cardiaques, et dans les cas qui guérissent l'amélioration progressive de la cyanose.

« L'action sur la température existe dans un tiers des cas ; elle est quelquefois très marquée, souvent faible, en somme assez inconstante.

« A côté des médications qui ont été vantées dans la grippe, nous croyons qu'il a lieu, en ce qui concerne spécialement les formes asphyxiques, de recourir aux injections intra-veineuses de camphre à la dose de 20 egr. ».

Il semble d'après les travaux récents que le camphre soit un vaso-dilatateur. Il résulte en effet des travaux de Liebman, de Lemoignie et Gautrelet que les injections intra-veineuses d'huile camphrée abaissent d'une façon transitoire mais notable la pression artérielle. On ne peut cependant pas assimiler le camphre aux nitrites. Tandis en effet que ces derniers amènent une vaso-dilatation générale et une vaso-constriction pulmonaire, le camphre a une action dilatatrice localisée à la petite circulation et très capable d'améliorer la ventilation pulmonaire. Il en résulte qu'il agit utilement et vite sur les troubles dus à un excès de pression dans la petite circulation.

Il nous a semblé intéressant de rapprocher l'histoire de la créosote et du camphre dans le traitement des affections pulmonaires, car nous avons pu observer en clinique les bienfaits de cette thérapeutique lorsque ces deux agents sont associés, et c'est le modeste but de cette thèse que de verser aux débats encore ouverts des effets thérapeutiques de la créosote et du camphre une série d'observations cliniques et quelques déductions pratiques.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

La créosote officinale est obtenue par la distillation entre 200 et 220° du goudron de hêtre. Elle est seule employée en thérapeutique médicale. En effet, la créosote de houille n'est pratiquement utilisée que dans l'art dentaire. La distillation permet d'obtenir un produit de composition toujours analogue ; c'est un liquide oléagineux, jaunissant à la lumière, d'odeur forte, de saveur brûlante. La créosote officinale est un liquide incolore, limpide, très fluide, à odeur de résine, dont la densité est de 1,007. Ce liquide est très soluble dans l'alcool, la glycérine, l'éther et les huiles. On la caractérise avec la solution de perchlorure de fer. Ce produit donne une coloration verte, puis brune, virant ensuite au rouge cerise, légèrement nuancé d'orangé.

C'est Marasse, puis Behal et Choay qui en ont établi la composition d'une manière définitive au XIX^e siècle. La créosote du Codex est formée par un mélange de 40% de phénol monovalent : phénol, crésylols, xylénols, 20% de gaïacol, et 40% d'autres éthers monoéthyliques desdits phénols, créosols et homocréosols.

On produit d'ailleurs de la créosote par synthèse de ces différents composants. La créosote est antiseptique par la richesse de ses dérivés phénoliques. L'importance de son odeur et sa causticité ont déterminé lors de ses premières applications en ingestions des troubles gastriques et des malaises généraux, tels que courbature, vertiges, sueurs, sensation de refroidissement. C'est dire combien, au point de vue clinique, il faut tâter la susceptibilité des malades lorsqu'on administre la créosote par cette voie.

De là sont nées des quantités de dérivés créosotés dont le seul avantage était de permettre l'emploi de la créosote à plus hautes doses. Pendant longtemps, on pensait que la créosote n'agissait que par le gäiäcol qu'elle contenait et on avait eu tendance à la remplacer par ce dernier médicament, d'usage plus commode. Mais les travaux de Gilbert, de Genève, ont montré que le gäiäcol a une action moins constante, plus incertaine, et qu'on n'obtient avec lui qu'une partie des effets que réalise la thérapeutique créosotée. Et c'est en somme en variant les voies d'introduction de la créosote qu'on est arrivé, semble-t-il aujourd'hui, à pouvoir réaliser la thérapeutique créosotée sans aucun de ces inconvénients.

L'administration de la créosote par la voie stomacale est actuellement à déconseiller. La perte d'appétit qu'elle entraîne, les troubles d'irritation gastrique

qu'elle provoque, diminuent considérablement les bons résultats qu'elle donne du côté de l'appareil respiratoire.

Dès 1885, Lepine avait proposé les injections intratrachéales de créosote en solution alcoolique à 2 ou 4 %. Puis des inhalations furent préconisées. La voie sous-cutanée, les frictions, ont été tour à tour abandonnées. Et malgré la variété des véhicules qu'on a pu donner : huile créosotée, élixir de créosote, vins créosotés du Codex, les succès sont restés aussi aléatoires. En réalité, un seul mode d'introduction est possible : c'est la voie intestinale. Dès 1891, Reillet l'a recommandée. Chaboud, Karles et Labbe s'en montrent également partisans. Mais si le lavement a eu pendant un certain temps l'unique faveur des thérapeutes, il semble qu'on peut le remplacer avantageusement par le suppositoire, véhicule commode permettant la répétition des doses, l'imprégnation créosotée constante ; et d'autre part on sait combien l'absorption par la muqueuse recto-sigmoïdienne est constante et sûre. Nous allons en rappeler dans le chapitre suivant les principes généraux.

*MÉCANISME D'ABSORPTION
DES MÉDICATIONS
DONNÉES EN SUPPOSITOIRES*

Quel est le mécanisme d'action d'un médicament introduit dans l'organisme par le rectum ? Avant de répondre d'une manière définitive à cette question, il nous semble important de rappeler brièvement l'anatomie du rectum, surtout celle des systèmes circulatoires, veineux et lymphatiques, qui vont servir de conducteurs aux médicaments pour leur permettre d'atteindre les organes où ils doivent agir. Nous envisagerons ensuite le mécanisme précis de l'absorption rectale.

L'anatomie du rectum permet de diviser celui-ci en deux segments : l'un supérieur ou pelvien, l'autre inférieur ou anal. La longueur totale du rectum est de 12 à 15 cm. ; 10 à 12 cm. pour le segment pelvien, 2 à 3 cm. pour le segment périnéal. Le canal anal est lui-même constitué par deux zones : l'une cutanée de 1 cm. de haut environ, l'autre muqueuse. C'est cette partie muqueuse du segment périnéal qui est en contact avec les suppositoires. C'est donc avant tout le système

circulatoire de cette région qui nous intéresse. On sait que le rectum est drainé par trois veines : veine hémorroïdale supérieure, veine hémorroïdale moyenne, veine hémorroïdale inférieure. La veine hémorroïdale supérieure va se jeter dans la veine porte, alors que les veines hémorroïdales moyenne et inférieure, provenant du riche plexus veineux du canal anal, vont directement à la veine cave inférieure, sans passer par le système porte. C'est là une notion absolument fondamentale, car la circulation veineuse gastrique, celle de l'intestin grêle, vont rejoindre le système porte et pénétrer dans le foie.

Par conséquent, seule la partie basse du tube digestif permet de contourner la glande hépatique et d'éviter les réactions de cet organe au passage des médicaments.

A côté de la circulation veineuse, on peut également schématiser en trois groupes la circulation lymphatique du rectum : la lymphe va au canal thoracique par des groupes qui sont les homologues des groupes veineux.

Par conséquent, l'absorption d'un suppositoire se fait essentiellement par trois grandes voies : la voie veineuse directe, la plus importante ; la voie lymphatique, et enfin la voie veineuse avec dérivation portale, la moins considérable. En effet, les suppositoires introduits dans le rectum restent dans la région anale. L'absorption se fait donc pratiquement, uniquement

dans le territoire des veines hémorroïdales inférieure et moyenne.

Et c'est ainsi que Jean-Charles Ravaud a pu écrire :
« Les médicaments introduits en suppositoires arrivent dans la circulation générale comme s'ils avaient été administrés par injection intraveineuse, c'est-à-dire sans avoir à franchir la barrière hépatique. Si on considère un même médicament, administré dans un grand lavement, on voit qu'il n'en est plus ainsi, car celui-ci, remontant assez haut dans le colon, ne pourra être absorbé que par les veines hémorroïdales supérieures ou par les mésaraïques et traversera le foie. Le schéma d'absorption sera là, à peu de chose près, le même que par la voie buccale.

« Nous avons comparé les effets des suppositoires à ceux de l'injection intra-veineuse. Mais, avec les suppositoires, l'administration du médicament est lente et dure les 20 ou 30 minutes pendant lesquelles se fait l'absorption. Ceci est loin d'être un désavantage : la brutalité des injections intra-veineuses étant souvent un inconvénient de ce mode d'administration. Il faut se garder toutefois d'être trop absolu. Les veines hémorroïdales, en effet, s'anastomosent entre elles, dans la tunique sous-muqueuse, en formant le plexus hémorroïdal, et réalisant une importante anastomose porto-cave.

« Le médicament n'échappe donc pas entièrement

à la barrière hépatique. Mais néanmoins la majeure partie de l'absorption se fera par le système cave ».

L'absorption rectale est-elle importante ? Quels sont les mécanismes de cette absorption ? Telles sont les deux questions importantes encore à résoudre.

Les médicaments introduits en suppositoires traversent par osmose la muqueuse rectale, et sont entraînés ainsi dans les voies veineuse et lymphatique que nous venons brièvement de schématiser. Ces faits ont été confirmés expérimentalement par la clinique. On sait que les douleurs pelviennes urinaires sont très remarquablement et très rapidement calmées par des suppositoires à base d'opium ou de belladone. Certains auteurs préconisent les suppositoires pour introduire dans l'organisme des extraits opothérapiques, et pensent que leur action est très supérieure à celle des préparations introduites par voie buccale.

Libensky donne de la digitale en suppositoires.

Depuis 1930, on utilise la voie rectale pour l'anesthésie générale. On sait combien le tribomoéthanol est absorbé rapidement par la muqueuse rectale.

L'analgésie obstétricale est souvent obtenue par des suppositoires à base de dérivés barbituriques.

Par conséquent, l'action des suppositoires est absolument incontestable. Et l'absorption par la voie rectale indubitable. Est-ce que toutes les substances sont cependant susceptibles d'être absorbées par la

muqueuse rectale ? Qu'il nous suffise ici de citer Charles-Jean Ravaud :

« Pour Manquat, la muqueuse rectale est complètement ouverte à l'absorption, à condition que les substances introduites dans cette partie de l'intestin n'aient pas besoin d'une élaboration spéciale, et soient compatibles avec la réaction chimique du milieu. L'absorption y est ordinairement plus rapide, parce qu'elle n'est pas retardée par le séjour dans l'estomac. Elle est aussi plus complète, parce qu'elle ne subit aucune cause de destruction. Toutefois, Manquat trouve à cette règle quelques exceptions : le salol ne serait absorbé qu'après 4 heures, le bleu de méthylène serait absorbé très tardivement, le santal ne serait pas absorbé ».

Zunz a d'ailleurs dit : « Le rectum absorbe les produits de scindage des protéides, les sucres, les lipides, beaucoup de médicaments introduits en lavements ou en suppositoires ; les effets de certains alcaloïdes sont même parfois plus rapides que par voie buccale ».

En résumé, on peut dire que l'administration des médicaments en suppositoires par voie rectale basse est particulièrement favorable. Elle est commode ; l'absorption y est rapide. On évite la traversée hépatique et on ne peut nier que l'action du foie n'est pas indiffé-

rente sur un médicament. Il suffit pour cela de comparer les différentes transformations que fait subir la glande hépatique aux différents apports alimentaires. Le foie peut être un destructeur, un transformateur, un barrage à l'action de la thérapeutique ; et bien souvent il constitue « un relais ou un modificateur ».

Et nous pouvons conclure, comme Ravaud : « Il existe une absorption veineuse et une absorption lymphatique. La première permet l'absorption des substances hydro-solubles, la seconde celle des substances lipo-solubles. On peut donc dégager la règle suivante : les médicaments hydro-solubles ou lipo-solubles peuvent avec avantage être introduits par voie rectale, surtout lorsqu'on veut une action rapide et non influencée par la barrière hépatique ou les sucs digestifs ».

Or la créosote est un médicament qui est relativement peu soluble dans l'eau, mais qui est très soluble dans les huiles.

Et le camphre est insoluble dans l'eau, mais très soluble dans les huiles.

C'est donc dire combien il est logique d'administrer ces deux médicaments par suppositoires. C'est là la voie d'introduction qui donnera l'absorption la meilleure, qui permettra d'employer les doses thérapeuti-

ques les plus faibles, parce que totalement efficaces, et qui empêchera d'une manière certaine les accidents d'intolérance digestive, liés à l'introduction par voie buccale, accidents d'intolérance qui ne sont probablement que les conséquences multiples de l'action de ces médicaments sur la muqueuse gastrique et sur la glande hépatique.

EFFETS DE LA MÉDICATION CRÉOSOTO-CAMPHRÉE

L'association créosote-campbre se révèle à la lumière de ses observations comme particulièrement heureuse dans les affections broncho-pulmonaires aiguës, où ces deux médicaments agissent d'une manière synergique en complétant leurs actions favorables.

Cependant, on ne saurait méconnaître que dans quelques-unes de ces observations, le campbre a agi comme tonique de l'appareil cardio-vasculaire, diminuant ainsi le léger degré d'insuffisance cardiaque que l'on observe si souvent au cours des affections pulmonaires graves.

Il n'en reste pas moins que ces deux médicaments ont chacun des propriétés particulières, et nous voudrions en rappeler tout d'abord quelles sont les actions bactériologiques expérimentales qu'ils présentent. Nous insisterons ensuite sur les principaux symptômes cliniques qui sont modifiés par cette thérapeutique.

Reichenbach avait bien montré que la créosote

donnait aux tuberculeux pulmonaires une amélioration très notable de l'état général, une modification nette de l'état local liée à la diminution des sécrétions bronchiques. Mais en outre la créosote a une action bactéricide manifeste, en particulier sur le pneumocoque, et à ce point de vue nous rappellerons les expériences de Remlinger qui injectent sous la peau d'un lapin de 2 kgr. 200, tous les deux jours, 1 cc. d'huile créosotée au 1/3. Le lapin engraisse de 300 gr. en 1 mois. A ce moment, la dose de créosote est portée au double de la dose primitive pendant 5 jours. On prélève du sang de la veine marginale de l'oreille et le sérum exsudé du caillot a des propriétés agglutinantes vis-à-vis d'un certain nombre de germes pathogènes, en particulier du pneumocoque et du bacille de Friedlander. Et si, quelques jours plus tard, on injecte à ce même animal 1 cc. d'une culture de pneumocoque, dont 4 gouttes sont mortelles pour la souris, ou pour le lapin témoin, le lapin créosoté résiste à l'infection, guérit spontanément, présentant en tout et pour tout un peu d'inflammation au niveau du point d'inoculation et un certain degré de dyspnée.

Et c'est ainsi que Remlinger a pu montrer qu'une dose de créosote de 0 gr. 60 $\frac{0}{100}$ est susceptible d'empêcher le développement du streptocoque, et une dose de 0 gr. 40 $\frac{0}{100}$ suffit à stériliser une culture de pneumocoque. Il a d'ailleurs, en des tableaux schématiques,

résumé ces expériences; leur intérêt nous pousse à les reproduire ici :

1^o Quantité de créosote nécessaire pour supprimer le développement des microbes vivants dans 100 gr. d'une culture fraîche en bouillon :

Pneumocoque	0 gr. 02
Streptocoque	0 gr. 05
Staphylococcus citreus	0 gr. 03
— albus	0 gr. 05
— aureus	0 gr. 06
Pneumobacille	0 gr. 06
Vibron cholérique	0 gr. 07
Colibacille	0 gr. 08
Proteus vulgaris	0 gr. 09

2^o Temps que met 0 gr. 05 de créosote à tuer, dans 100 gr. de culture fraîche, les microbes suivants :

Pneumocoque	1 heure
Streptocoque	1 —
Staphylococcus aureus	5 —
— citreus	6 —
— albus	6 —
Pneumobacille	6 —
Bacille typhique	7 —
Vibron cholérique	10 —
Colibacille	10 —
Proteus vulgaris	10 —

A côté de ces essais expérimentaux, Remlinger a

essayé de traiter des lapins auxquels on avait préalablement injecté des cultures de pneumocoque. Les résultats, dans ces cas, n'ont pas été aussi favorables que dans les expériences où le traitement créosoté était préventif. Néanmoins, la mort des animaux n'a pas été aussi rapide que celle des animaux témoins, et cette survie à elle seule montre les vertus curatives de la créosote.

Le rat qui, au point de vue sensibilité au pneumocoque, peut être considéré comme l'intermédiaire entre le lapin et l'homme, permet une expérimentation particulièrement judicieuse. Chez cet animal, inoculé avec du pneumocoque, l'huile créosotée injectée dans un but thérapeutique amène la guérison trois fois sur cinq. On peut dire que plus le sujet a tendance à résister spontanément au pneumocoque, et plus la créosote a des possibilités d'action. Car en effet, elle a toute une série d'effets directs indiscutables sur les signes cliniques.

Dans le domaine clinique, la créosote est non seulement bactéricide, mais encore balsamique, antithermique. Et ainsi, on voit au cours du traitement s'améliorer en même temps l'état général et l'état local.

Les signes généraux, en particulier la température et le pouls, se modifient heureusement. Au point de vue général, la température, dès le premier jour du traitement, a tendance à baisser. Et si l'apyrexie

est rapidement atteinte et, que l'on cesse immédiatement la thérapeutique créosotée, on verra la température remonter, apportant la preuve quasi-expérimentale de l'efficacité anti-infectieuse de cet agent thérapeutique. Le pouls suit la température, mais dans nos observations l'éréthisme cardiaque et la chute tensionnelle ont été rapidement jugulés par le camphre. Et ceci aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Les signes fonctionnels subissent également une évolution heureuse. La dyspnée est moins intense, la polypnée moins accentuée, le battement des ailes du nez disparaît vite, ainsi que le tirage sus-sternal, surtout chez les jeunes. L'angoisse respiratoire s'atténue, et le rythme a tendance à redevenir normal en quelques jours. L'expectoration diminue de volume, sa viscosité est cependant moins nette, et lorsque les examens bactériologiques antérieurs ont montré la présence de pneumocoque, si on contrôle journallement l'expectoration, on remarque une diminution progressive du nombre des germes. La toux, elle-même, enfin, est moins fréquente, moins quinteuse ; l'expectoration devenant plus fluide, elle est moins pénible.

Ainsi, l'imprégnation créosotée devient-elle non seulement la thérapeutique particulièrement indiquée des infections broncho-pulmonaires aiguës, en particulier des complications respiratoires de la grippe et des principales maladies infectieuses, mais elle doit

également devenir le traitement préventif des complications post-opératoires, et si la méthode de Schoull reste une technique assez fréquemment employée, nous pensons qu'elle peut être utilement modifiée en donnant au malade, dans les deux à trois jours qui précèdent l'intervention chirurgicale, et dans les jours suivants, deux à trois suppositoires créosoto-camphrés, qui auront l'avantage d'empêcher la pullulation microbienne et de tonifier le système cardiovasculaire en diminuant le shock opératoire et les complications respiratoires de ce shock.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. B., âgé de 43 ans, est atteint d'une affection pulmonaire aiguë depuis 48 heures. Début brutal, avec point de côté sous-mamelonnaire gauche, dyspnée, toux et expectoration banale, puis rapidement mucopurulente. A l'examen, on constate des signes de condensation prédominante à la base gauche, dont la limite supérieure n'est pas franche. Ces symptômes consistent essentiellement en matité postéro-latérale gauche, avec exagération des vibrations vocales, souffle de caractère tubaire. Le murmure vésiculaire n'est pas aboli et il existe, après la toux, quelques crépitations, surtout localisées à la base gauche en arrière. La température est à 39°, le pouls à 110 et la tension artérielle à 11-6. L'état général est médiocre, et il existe un certain degré de cyanose des lèvres et des extrémités.

En dehors de la thérapeutique habituelle de révulsion locale, on prescrit un suppositoire créosoto-camphré toutes les 4 heures. En 48 heures, on assiste

à une amélioration importante de l'état général ; la température commence à baisser ; le pouls, moins rapide, est mieux frappé ; la dyspnée est moins intense, l'expectoration plus fluide. Localement, les signes ne se sont pas modifiés.

Trois jours plus tard, la température est revenue à la normale, ainsi que le pouls. La tension est remontée à 14-7. Localement, le souffle tubaire a presque complètement disparu, il n'y a plus de râles, la toux ne ramène plus qu'une expectoration insignifiante. 48 heures plus tard, tous les signes cliniques avaient disparu.

OBSERVATION II

Mme N., âgée de 27 ans. A été prise brusquement d'un point de côté intense à la base droite, avec frissons extrêmement prolongés. D'emblée, la température est montée à 39°5. Dès le premier examen, on note, en dehors d'un certain degré de polypnée, l'existence de vésicules d'herpès périlabiales.

A l'examen, il existe une diminution d'ampliation thoracique de la base droite, de la submatité, une diminution des vibrations vocales ; à l'auscultation, diminution du murmure vésiculaire et respiration soufflante. Au bout de 36 heures apparition d'un bloc de condensation, avec matité, souffle tubaire et râles humides, très localisés.

Dès la 30^e heure de l'affection, la malade a eu des suppositoires créosoto-camphrés, et on a fait en outre de la révulsion locale, d'abord ventouses sèches, puis enveloppements sinapisés.

Dès le quatrième jour de la maladie, la température a commencé à descendre de 1 degré par jour. L'état général s'est rapidement amélioré, la prostration a diminué, la dyspnée également, et les signes locaux se sont fortement modifiés dès le sixième jour, où le souffle et les râles avaient disparus; il restait seulement de la submatité avec obscurité du murmure vésiculaire.

Au huitième jour, tout était rentré dans l'ordre.

OBSERVATION III

Mme L., âgée de 33 ans. A eu brusquement des frissons, de la température. Cet état n'a persisté que 24 heures et elle a repris rapidement ses occupations.

Deux jours plus tard, reprise du processus, avec, cette fois-ci, un point de côté important siégeant à l'hémithorax droit, gêne respiratoire, toux et expectoration muco-purulente striée de sang.

A l'examen, on note des signes bilatéraux à droite; il existe un foyer de condensation pulmonaire siégeant dans la région moyenne, avec matité en arrière et dans l'aisselle, abolition des vibrations vocales, souf-

fle de caractère tubo-pleural ; quelques râles humides après la toux, présentant le caractère des râles sous-crépitants. A gauche, à la base, il existe une zone sub-mate soufflante, où la toux est retentissante et où l'on entend quelques bouffées de râles par intermittences.

La thérapeutique créosoto-camphrée est instituée et dès le lendemain on assiste au début de la chute thermique. Les deux foyers constatés diminuent d'importance ; au troisième jour après le début de la thérapeutique, les bruits adventices ont disparu ; seule subsiste encore de la submatité. L'état général est très amélioré. Aucun nouveau foyer n'apparaît, et en l'espace de sept jours, la température est revenue définitivement à 37° ; les signes fonctionnels et physiques ont complètement disparu.

OBSERVATION IV

Mme C., âgée de 53 ans. A fait un clocher grippal sans manifestations pulmonaires, mais la température est restée dénivelée à 38°. Quand, brusquement, point de côté, frissons, 40°.

L'examen physique permet de constater des signes de localisation à la base droite. Gros souffle, avec quelques râles humides et quelques frottements.

On institue la thérapeutique créosoto-camphrée pendant 24 heures ; immédiatement, la température

baisse, les signes physiques s'amendent; on a l'impression d'une évolution vers la guérison. Mais, quatre jours plus tard, reprise de la température. Les signes du foyer de la base droite deviennent plus importants, la matité s'étend, le souffle s'entend sur une plus grande étendue, les râles humides sont plus nombreux. On a l'impression de l'évolution d'une pneumonie bâtarde, chez une malade qui se défend mal, et dont l'état cardio-vasculaire est assez précaire. Tension artérielle 11-9. On reprend la thérapeutique créosoto-camphrée, et cette fois d'une manière non seulement intensive, mais prolongée; un suppositoire toutes les quatre heures, pour réaliser l'imprégnation créosotée permanente. Et on voit, en 48 heures, s'amorcer une défervescence qui sera définitive, en même temps que s'améliorent les signes fonctionnels et généraux.

Cette observation est particulièrement démonstrative, car elle montre l'intérêt qu'il y a à ne pas supprimer la thérapeutique créosoto-camphrée avant la disparition complète des signes généraux et la guérison des signes fonctionnels et physiques.

OBSERVATION V

M^{lle} P., âgée de 18 ans. Est prise brusquement d'un point de côté avec frissons; la température est d'emblée à 40°; il y a quelques vésicules d'herpès

sur la lèvre supérieure. On l'examine le lendemain pour la première fois et on constate des signes de condensation pulmonaire à la base droite, se traduisant par l'abolition du murmure vésiculaire, l'exagération des vibrations vocales et une zone de matité assez étendue. A ce moment, il n'y a pas encore de souffle, ni de bruits adventices humides, mais on entend, dans toute l'étendue des deux champs pulmonaires, des râles ronflants et sibilants dissimulés, aussi bien en avant qu'en arrière. La température persiste en plateau, aux environs de 39°5, avec de faibles rémissions matutinales. On institue la thérapeutique créosoto-camphrée, et en 48 heures, tout rentre dans l'ordre. Les signes de bronchite diffuse s'estompent, les petits signes trouvés à la base droite ont complètement disparu. Cinq jours plus tard, il n'y a plus ni signes physiques, ni signes fonctionnels, ni signes généraux.

OBSERVATION VI

L'enfant Pn., âgée de 12 ans, a fait une rougeole. L'éruption est largement sortie et, à ce moment, la température qui avait atteint 39°5 est redescendue progressivement. Mais, au quatrième jour, après le début de l'éruption, on voit celle-ci pâlir rapidement, et en même temps la température s'élève de nouveau

aux environs de 38°3. Il y a un peu de pâleur, de battement des ailes du nez, et quand on examine le thorax de cet enfant, on constate, à la base gauche, l'existence d'une zone submate avec retentissement de la toux et du cri, sans bruits adventices bien notables. Quelques râles ronflants et sibilants, surtout dans le poumon gauche. La température continue à s'élever jusqu'à 39°, et le foyer se précise.

On institue alors la thérapeutique créosoto-camphrée. En 5 jours, la température baisse et revient à 37°; l'état général s'améliore, la polypnée disparaît et les signes physiques s'estompent. La guérison est définitive; il ne se produit pas d'autres crises.

Telles sont quelques observations prises parmi un certain nombre, et qui sont toutes plus ou moins superposables.

Nous retiendrons seulement ici la nécessité de faire la thérapeutique créosoto-camphrée d'une manière précoce et de la faire suffisamment intensive et suffisamment prolongée pour éviter toute possibilité de rechute. Nous envisagerons d'ailleurs, dans le chapitre suivant, la conduite à tenir pour faire bénéficier les malades, dans les meilleures conditions, de cette thérapeutique.

COMMENT PRESCRIRE LA THÉRAPEUTIQUE CRÉOSOTO-CAMPHRÉE ?

Nous avons vu combien l'administration de la créosote avait soulevé de travaux et de discussions quant à son application pratique. Rappelons ici qu'il existe au Codex des pilules de créosote dont la formule est :

Créosote officinale 10 grammes

Poudre de savon médicinal qs pour 100

On a prescrit la créosote sous forme de vins :

Créosote officinale 10 grammes

Alcool à 90° 90 —

Sirop simple 100 —

Vin de liqueur 800 —

On a également donné la formule de solutions injectables de créosote :

Créosote officinale 10 grammes

Huile d'olive neutre et stérile 140 —

Et nous ne ferons que rappeler pour mémoire qu'on a étudié l'action thérapeutique de certains dérivés de la créosote en éthérifiant par les acides les fonctions phénol libre des constituants de la créosote. C'est

ainsi que l'on a pu préconiser l'emploi du carbonate de créosote, le phosphate de créosote, de tannate de créosote, de tanno-phosphate de créosote. En réalité, nous n'aurons en vue ici que la thérapeutique créosotée sous forme de suppositoires. Nous avons employé à cet effet trois formules différentes selon l'âge du sujet.

1^o *Pour adulte :*

Créosote de hêtre	XV gouttes
Camphre	0, 05
Beurre de cacao qsp.	1 suppositoire

2^o *Pour enfant :*

Créosote de hêtre	V gouttes
Camphre	0, 02
Beurre de cacao qsp.	1 suppositoire

3^o *Pour nourrisson :*

Créosote de hêtre	II gouttes
Camphre	0, 01
Beurre de cacao pour 1 suppositoire	

I. *Quand faut-il prescrire
la thérapeutique créosoto-camphrée ?*

Les indications de la médication créosotée sont extrêmement nombreuses et nous les schématiserons en deux grands groupes :

- 1^o Les indications médicales ;
- 2^o Les indications chirurgicales.

Les indications médicales.

Elles ont toutes uniquement un but curatif.

a) *Dans la tuberculose pulmonaire.* — Nous rappellerons que depuis très longtemps la créosote a fait ses preuves d'action thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire. En 1895, L. Blanc, dans une thèse ayant pour titre *Contribution à l'étude de l'administration de la créosote par voie intestinale : suppositoires créosotés*, notait le résultat de trente observations et les classait de la façon suivante :

1^o 21 observations de tuberculose pulmonaire au début, avec 16 améliorations, 1 guérison, et 3 observations où le résultat avait été nul. En outre, sur 6 observations de tuberculose avec infiltration très notable, il observait 3 améliorations et 3 insuccès.

Et enfin, sur 3 tuberculeux cavitaires, le résultat était absolument inefficace.

Et il disait : « Nous arrivons en somme au même résultat thérapeutique que ceux signalés par MM. Bouchard et Gimbert à savoir que la créosote agit surtout sur la tuberculose pulmonaire au début ». Et il insistait dans ses conclusions générales sur le grand avantage que présente l'administration de la créosote par voie rectale dans la tuberculose pulmonaire, sur le fait que la créosote introduite par le rectum est rapidement éliminée par le poumon, les glandes salivaires, le rein et que, enfin, dans la tuberculose pulmonaire,

il était toujours préférable de prescrire une médication créosotée faible et durable qu'une médication créosotée intensive qui n'était quelquefois pas exempte de tout ennui.

b) *En dehors de la tuberculose pulmonaire.* — La médication créosotée sera indiquée dans toutes les affections pulmonaires aiguës : bronchite, broncho-pneumonie, pneumonie, congestion pulmonaire, que ces manifestations soient en apparence primitive, ou qu'elles soient la complication de la grippe, de la rougeole, de la coqueluche. C'est ainsi que Schoull et Weiller prescrivent la médication créosotée systématiquement à tous les grippés qui ont plus de 38°5. Il réduit ainsi la fréquence des complications respiratoires à 2, 5 % des cas. On peut, semble-t-il, adopter la même technique en ce qui concerne la coqueluche et la rougeole, et Grosbois dans sa thèse pense que chez l'enfant qui a une coqueluche ou une rougeole, et dont la température dépasse 38°, il est important de faire un traitement créosoté jusqu'à ce que la fièvre descende au-dessous de 38°.

Les indications chirurgicales.

On sait combien sont fréquentes et parfois graves les complications pulmonaires infectieuses post-opératoires. Le choix de l'anesthésie, de l'intervention, des soins rhinopharyngés préventifs, permettent de

diminuer le nombre de ces complications. Mais si le terrain, l'affection chirurgicale elle-même et l'anesthésie sont trois conditions plus ou moins favorisantes selon les circonstances, il ne faut jamais perdre de vue qu'une désinfection générale et pulmonaire pré-opératoire permettra d'éviter souvent des complications. On sait que la méthode de Schoull donne des résultats à ce point de vue extrêmement encourageants.

En 1927, Couvray, parlant des résultats remarquables que donne l'imprégnation créosotée dans les affections aiguës, pulmonaires post-opératoires, écrivait :

« Avec ce procédé, je n'ai pas une seule fois constaté d'accident pulmonaire post-opératoire, malgré les anesthésies générales à l'éther parfois de longue durée, et même pendant les épidémies de grippe. La simplicité de la méthode et ses résultats indéniables, méritent qu'on l'emploie d'une façon systématique. Et on verra ainsi disparaître les accidents pulmonaires qui suivent si souvent les interventions chirurgicales, et diminuer de ce fait, dans une large mesure, la mortalité opératoire ».

Le Professeur Bezançon, dans la préface qu'il a écrite pour le travail récent de Schoull et Weiller, a écrit :

« Les auteurs viennent à nouveau remettre la médication créosotée à l'honneur, en la préconisant non

plus contre la tuberculose, non plus contre les affections chroniques des voies respiratoires, mais bien au contraire contre les affections aiguës, en particulier contre les affections à pneumocoque. C'est un véritable essai de chimiothérapie que tentent les auteurs ».

Et plus loin : « Il est curieux de voir que les propriétés dynamogéniques et anti-fébriles de la créosote, propriétés que soulignent MM. Schoull et Weiller, sont celles-là mêmes que les anciens cliniciens avaient le plus souvent relevées : excitation de l'appétit et amélioration de l'état général ».

Et ainsi que le dit Molinery, M. Bezançon est heureux de rappeler l'attention des praticiens sur ce grand médicament, un peu trop délaissé, qu'est la créosote.

Telles sont les principales indications de la médication créosotée à laquelle l'association de camphre vient donner encore un accroissement d'efficacité.

II. *Comment faut-il appliquer la médication créosotée ?*

1° Dans les affections médicales.

La thérapeutique créosotée sera d'autant plus rapidement efficace que son application sera plus précoce. Aussi doit-on la donner systématiquement chaque fois qu'une affection médicale, ayant tendance à donner des complications pulmonaires, s'accompagne d'une température atteignant ou dépassant 38°5. En

traitant ainsi préventivement les complications respiratoires possibles d'une grippe, d'une rougeole, d'une coqueluche, on abaissera d'une manière importante le pourcentage de ces complications.

Lorsque la complication pulmonaire est déclarée, il ne faut pas attendre pour instituer la médication créosotée. D'emblée, administrer les suppositoires à la dose d'un toutes les cinq heures dans les cas aigus, de trois par jour dans les cas moins graves ; aller en donnant des doses progressivement décroissantes, et savoir qu'il ne faut pas cesser l'imprégnation créosotée avant la disparition de tout signe fonctionnel avant le retour de la température à 37°, avant la disparition des signes physiques locaux ; on évitera ainsi, comme dans une de nos observations, la reprise du processus pathologique, la rechute.

Il faut donc, pour que la médication créosotée soit efficace, qu'elle soit :

précoce,
intensive,
continue.

Ceci étant valable naturellement pour les affections broncho-pulmonaires aiguës ; dans la tuberculose pulmonaire, il semble, en effet, qu'on ait gros intérêt à donner la créosote à petites doses. Son action antiseptique et stimulante des fonctions digestives peut alors s'exercer dans les meilleures conditions.

2^o *Dans les affections chirurgicales.*

Avant toute intervention et en particulier avant toute intervention abdominale, si on a devant soi quelque délai on prescrira pendant quatre jours un suppositoire matin et soir de créosote, associée de préférence au camphre. On aura soin de continuer l'imprégnation créosotée dans les heures qui suivent l'intervention et jusqu'à ce que tout danger de complication pulmonaire post-opératoire soit définitivement écarté.

Si on est obligé d'opérer d'urgence, on prescrira immédiatement le suppositoire créosoté et on pourra, dans les heures qui suivent l'intervention, continuer la médication créosotée. Il nous semble particulièrement intéressant de rappeler ici combien le suppositoire à créosote est une forme favorable d'administration de ce médicament ; quand on songe combien il est pénible à un opéré de l'abdomen qui souffre de la non expulsion de ses gaz, de recevoir un lavement, on conçoit tout l'avantage de pouvoir, par l'administration facilement répétée d'un suppositoire, pallier à cet inconvénient tout en étant sûr de l'efficacité de la thérapeutique.

III. *Quel est le mécanisme d'action
de la thérapeutique créosotée ?*

Molinary, abordant tout récemment cette question (1934) écrit : « A la lumière des travaux tout récents,

quelle est l'action de la créosote dans les affections broncho-pulmonaires à pneumocoques ? Excellent balsamique, la créosote modifie favorablement les épithéliums irrités et diminue les sécrétions anormales. En outre, la créosote remonte l'état général. La créosote lyse-t-elle le bacille de la tuberculose ? Non, répondent Schoull et Weiller. A-t-elle une action élective sur certains bacilles ? Incontestable, répond Remlinger. Le pneumocoque et le streptocoque sont les plus rapidement tués par ce médicament. D'autre part, les crachats des pneumoniques traités par une solution créosotée perdent rapidement leur virulence.

Quelles sont les modifications apportées sur la symptomatologie de l'affection traitée par l'imprégnation créosotée ? Bénignité de l'évolution, régression plus rapide, chute de température, amélioration du rythme du pouls, parallèlement à la chute de la température, euphorie respiratoire, toux moins quinteuse avec amélioration de l'expectoration qui devient beaucoup plus fluide ».

La médication créosotée agissant essentiellement sur le pneumocoque, elle diminue énormément les chances de complications cardiaques, pleurales, péritonéales et cérébrales dont on connaît la haute gravité.

L'une des propriétés qui ont retenu le plus l'attention, c'est le pouvoir anti-thermique de la créosote et Charles Moureu et Charles Dufraisse, dans une com-

munication à l'Académie des Sciences en 1922, sur les anti-oxygènes, ont pu écrire : « Nous ne saurions omettre de souligner les conséquences qui peuvent résulter de la notion nouvelle d'anti-oxygène pour la pharmacologie. Il est remarquable en particulier que les phénols soient des anti-thermiques et sans doute le sont-ils parce qu'ils atténuent l'intensité des oxydations dans l'économie. N'y aurait-il pas là la clef de l'action physiologique des anti-thermiques utilisés en thérapeutique. Il se trouve en effet que les anti-thermiques sont des substances aromatiques, et l'on a constaté que les corps de cette série s'oxydaient dans l'organisme en donnant des composés phénoliques. On voit ainsi que la connaissance de la propriété anti-oxygène des phénols sera peut-être de nature à modifier l'interprétation de l'action des phénols. Dans cet ordre d'idées, l'on ne peut qu'être frappé des résultats favorables souvent obtenus par l'emploi des produits phénoliques : créosote, gaïacol et dérivés, dans le traitement d'une maladie qui touche précisément de très près au processus d'oxydation de l'organisme, à savoir : la forme pulmonaire de la tuberculose. Il appartiendra au technicien de rechercher si ces substances, en dehors de leur action antiseptique sur le bacille, n'agiraient pas en tempérant l'hyper-activité respiratoire.

CONTRE-INDICATIONS DE LA THÉRAPEUTIQUE CRÉOSOTÉE

Les incidents ou les ennuis observés au cours de la thérapeutique créosotée ont permis à certaines périodes de jeter un véritable discrédit sur cette thérapeutique.

On peut, semble-t-il, aujourd'hui, avec le recul du temps, se faire une opinion impartiale. Nous avons vu que les plus gros ennuis de la thérapeutique créosotée venaient de son administration *per os* et des lésions des muqueuses digestives que son ingestion entraîne par sa toxicité, sa causticité. En réalité, les malades étaient surtout atteints de gastrite et les phénomènes caustiques étaient particulièrement ennuyeux chez les tuberculeux, car ils s'accompagnaient rapidement d'une altération importante de l'état général. Ces inconvénients étaient certains, et la méthode qui consiste à prescrire la créosote en suppositoires les évite d'une façon formelle. De même, on évitera également les accidents locaux, inflammatoires, se produisant au lieu d'injection des huiles créosotées.

Mais, en dehors de ces diverses manifestations d'intolérance, dès 1893, une grande discussion s'était

ouverte à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, sur la toxicité de la créosote. Burlureaux et Simon avaient distingué 4 degrés dans l'intolérance. Tout d'abord, le malade a une odeur de créosote dans la bouche, a tendance à faire de l'hypothermie. A un degré de plus, il y a des vertiges, un malaise général et une douleur épigastrique. Si l'intolérance est encore plus accentuée, le malade a une sensation de froid intense, avec frissonnements violents et répétés, céphalée, vertiges, torpeur. Enfin, au degré suprême, on a des signes pseudo-méningétiques.

En réalité, ce sont là des accidents que l'on ne voit plus. Et en particulier, on ne les observe jamais avec la méthode de Schoull. Et si, parfois, on a pu noter quelques petits cas d'irritation rectale, on peut dire qu'ils sont plus fréquents avec la méthode de Schoull qu'avec les suppositoires. Aucun des malades que nous avons suivis n'a présenté le moindre signe d'intolérance. Il faut bien dire d'ailleurs que les doses qui sont prescrites par cette méthode et par cette voie sont relativement faibles, comparées aux doses que donnaient les classiques.

En outre, la créosote semble pouvoir être donnée en toute tranquillité, chez les malades ayant des lésions rénales. A ce propos, Schoull rapporte le cas de trois observations de sujets hypertendus, cardio-rénaux, ayant de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 d'albumine dans

les urines. Ce taux ne s'est pas modifié lors de la médication créosotée. Il faut naturellement cependant, avant toute médication créosotée, surtout si elle doit être intense et prolongée, s'assurer de la perméabilité rénale qui doit être suffisante, car cette voie d'élimination reste un des principaux modes d'élimination de cet agent thérapeutique.

CONCLUSIONS

I. La créosote a une action thérapeutique expérimentale et clinique. Si la généralisation hâtive de son application a surtout mis en évidence les petits troubles d'intolérance qu'elle détermine par voie buccale, il semble bien que le discrédit dans lequel est tombée son application pratique mérite une plus juste appréciation.

II. On peut la donner dans la tuberculose pulmonaire à petites doses fractionnées ; mais en réalité, ses indications majeures sont : les affections broncho-pulmonaires aiguës, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

La créosote sera administrée de préférence par voie rectale ; ainsi seront évités les accidents digestifs et les troubles que le passage dans le foie semblent entraîner. A ce point de vue, le suppositoire sera préféré au lavement, car l'absorption se fera essentiellement par les veines hémorroïdales inférieures, tributaires de la veine cave.

III. La créosote a une action anti-infectieuse importante, en particulier elle détruit d'une manière intense le pneumocoque et également le streptocoque. C'est ce qui explique son action sur les affections pneumococciques pulmonaires aiguës, dont elle abrège l'évolution, dont elle hâte l'effervescence, dont elle évite les complications. Elle aura une action d'autant plus nette et d'autant plus rapide qu'elle aura été administrée d'une manière plus précoce.

IV. En effet, la créosote est au plus haut point une médication préventive très efficace. On pourra l'administrer systématiquement lors de toute affection médicale ayant une tendance fréquente à donner des complications respiratoires, et on se trouvera souvent bien de l'administrer avant les interventions, en particulier les interventions abdominales ; on évitera ainsi les complications broncho-pleuro-pulmonaires respiratoires, qui aggravent dans une proportion si importante le risque de l'intervention.

V. La créosote a une quadruple action, elle est : modificatrice des épithéliums, dynamogénique, bactéricide, antiseptique, elle s'élimine en partie par le poumon ; c'est là un fait clinique de pratique journalière ; cette élimination réalise donc une véritable antiseptie des voies respiratoires.

VI. La médication créosotée ne comporte aucune contre-indication importante. Les accidents d'intolérance ne se voient pas lorsqu'on l'administre par voie rectale. Et en tout état de cause, pour y parer, comme ce sont avant tout des accidents de collapsus vasculaire périphérique, l'association créosoto-camphrée les évitera.

Vu :
Pour le Doyen, l'assesseur
ROUSSY.

Vu :
Le Président de thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Attendoli (Roger). — « Notes complémentaires sur la camphrothérapie » (*Le Médecin Français*, 1^{er} décembre 1930, p. 343).

Attinger. — « Au sujet de thérapeutique par le camphre » (*Schuweimediz. Wochen*, p. 644, N^o 27, 4 juillet 1931).

Ausset. — « Créosote » (*Pédiatrie pratique*, 1^{er} décembre 1903).

Babasaki (Y). — « Action of various campho derivatives on blood vessels, with special consideration of relation between their chemical composition and their pharmacologic effect » (*Nagasaki Igakkwai Zassi* II : 373 March. 25-1933).

— « Pharmacologic effect of diethylamino ethyl camphor on organs of circulation » (*Nagasaki Igakkwai Zassi* II : 381, March 25-1933).

Ballard (P.). — *Etude de la créosote de hêtre et de quelques uns de ses dérivés* (Thèse de Montpellier, 1894, in-4^o).

Barralt. — « El aire creosotado en el pneumotorax artificial » (*Semana Med.* 2 : 1614-1615 8 décembre 1927).

Baranoff (W.), Speranskaya, Stepanova (E.). — « Uber den Mechanismus der campherwirkung bei Beseitigung des Gefasscollapsus » (*Ztschr. f.d. ges. exper. Med.* 78 : 492-497, 1931).

— « Einfluss des Camphers auf den Blutdruck » (*Ztschr. f.d. ges. exper. Med.* 78 : 484-491, 1931).

Basset (Antoine). — « De la prévention des complications pulmonaires post-opératoires par l'administration systématique de lavements de lait créosoté » (d'après 174 cas) (*Bull. et Mém. de la Soc. Nat. de Chir.*, novembre 1930, p. 1257).

Benigni (R.). — « Alcune ricerche farmacologiche su di nacanfora sintetica di produzione italiana » (*Rassegna di terape pat. chin.* 2 : 513-536 septembre 1930).

Bergmann (A.L.). — « Das Kreosot in chemister pharmazeutischer und therapeutischer Beziehung » (*Nurnberg*, 1835, in-8°).

Berlioz. — « Créosote » (*Progrès Médical*, 1904, n° 9).

Bichemin. — « L'imprégnation créosotée » (*Progrès Médical*, 1930, n° 2).

Blanc (L.). — *Contribution à l'étude de l'administration de la créosote par la voie intestinale. Suppositoires créosotés* (Thèse de Paris, 1895, 4°).

Bode (J.F.). — « Observationes quaedam de creosoti vi terapeutica » (*Marburgi*, 1834, in-12°).

Boldyreff (T.E.). — « Disinfestation properties of N.C.J. » (*Vestnik Miler épidemiol*, 10-41 57 1932).

Bouchet. — « Charbon comme véhicule de la créosote » (*Poitou Médical*, Poitiers 1906 XXI, p. 156-158).

Bousquet (F.). — « L'évolution de la médication créosotée, étude pharmacologique » (*Presse Médicale*, Paris, 1904, I, p. 195-197).

- Burbureaux (C.).** — « Quelques considérations sur la médication créosotée » (*Bull. Gén. de Thérapeutique*, Paris, 1899, CXXXVII, p. 138, 161. Discussion p. 176).
- Busquet (H.).** — « Action du camphre et de certains de ses dérivés sur l'intestin isolé » (*Le Progrès Médical*, N° 52, 20 décembre 1930, p. 2268).
- Busquet (H.) et Vischniac (Ch.)** — « Intervention d'un facteur individuel dans les accidents locaux provoqués par le camphre » (*Paris Médical*, 29 novembre 1930, p. 473).
- Capitan.** — « Créosote » (*Bull. Gén. Thérap.*, 30 mai 1906).
- Cassoute (Emile).** — « L'imprégnation créosotée par le carbonate de créosote « per os » » (*La Médecine Internationale*, N° 4, avril 1933, p. 125).
- Cavazzani (A.).** — « Sopra un nuovo preparato di creosota ; creosoto fosfocalcico Campani » (*Gazz. Med. di. Roma*, 1917, XLIII, p. 59).
- Ceconi (A.).** — « Tolleranza ed intolleranza a proposito del creosoto e rimedi omologhi » (*Clinica Med. Ital.*, Milano, 1899, XXXVIII, 235).
- Christomanos (A.).** — « Zur Pharmakologie einiger Verwandten des Kampfers » (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.*, 151 : 37-40 1930).
- Chartier.** — « Créosote » (*Concours Médical*, N° 4, 1905).
- Chaumier.** — « Recherches sur la créosote et quelques uns de ses dérivés » (*Courrier Médical*, Paris, 1898, XLVIII, p. 121-126).
- Cozzi (A.).** — « Nuovo processo economico per ottenere il creosoto » (*Firenze s.d.*, in-8°).

Crouzel (E.). — « Procédé rapide pour caractériser la créosote de hêtre officinale » (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 1907, XXXVII, p. 122).

Djismødjiana (A.E.). — *Du traitement des affections broncho-pulmonaires par l'éther phosphorique de la créosote* (Thèse de Paris, 1920-21, in-8°, N° 219, p. 84).

Dube (J.E.). — « Le créosotage dans les affections broncho-pulmonaires aiguës à pneumocoques » (XIII^e Cong. de Méd. de langue française de l'Amérique du Nord, 6-8 septembre 1932, *Presse Médicale*, N° 99, 10 décembre 1932).

— « Le créosotage dans les affections broncho-pulmonaires aiguës à pneumocoques » (*L'Union Médicale du Canada*, t. LXII, N° 2, février 1933).

— « Le créosotage dans les affections broncho-pulmonaires aiguës à pneumocoques » (*Union Med. du Canada* 62 : 104-110, février 1933).

Ecker. — « Cas intéressant de créosotisme » (*Presse Médicale*, Paris, 1905. I annexes 253).

Engelen (P.). — « Intramuscular infections og anastil (creosote preparation) » (*Therap. d. Gegenw.*, mars 1928, p. 143).

England (I.W.). — « The official tests for creosote » (*Journ. Amer. Phar. Assoc.*, Columbus 1912, L.P. 303-306).

Ewart (W.). — « The use of creosoted oil for the expulsion of tracheal false membranes after tracheotomy » (*Brit. Med. Journ.*, London 1898 I, p. 1381-1383).

Fournier (H.). — *Action du carbonate de créosote dans les affections broncho-pulmonaires aiguës* (Thèse de Lyon, 1899, 8°).

- French (J.M.).** — « Creosote and its derivatives ; with an outline of creosote therapy » (*Mercks Arch.*, New-York 1905 VII, p. 214-218).
- Freund.** — « Sur l'action du phénol-camphre (solution de Chumsky sur l'articulation normale » (*Deutsche Zeitschr. für Chirurgie*, N° 5-6-7, 17 octobre 1931 p. 313, t. CCXXXIII).
- Gaudier (H.).** — « Les lavements créosotés comme préventif des complications pulmonaires post-opératoires » (*Progrès Médical*, 30 octobre 1930).
- Gausset.** — « Créosote » (*Trait. Tuberculose pulmonaire*, 1910).
- Gayle (V.W.).** — « Creosote and its derivatives » (*Kansas City Lancet*, 1898 IV, p. 295 (Discussion, p. 306-308).
- Gilbert.** — « Goudron et créosote » (*Bulletin Médical*, Paris, 1903, XVII, p. 1067-1069).
- Gilbert et Yvon.** — *Créosote* (Formulaire 1910).
- Gillet.** — « Créosote » (*Caz. des Mal. infantiles*, 1^{er} mars 1906).
- Von Gorup-Besanez.** — « Zur Kenntniss des Kreosots » (*Sitzungsber d. K. Bayer Akad. der. Wissensch. zu München* 1866 II, p. 287-292).
- Grasset et Imbert.** — « Note sur l'élimination de la créosote par les urines après les injections d'huile créosotée » (*Bull. Général. de Thérap.*, Paris, 1892, CXXII, 260-264).
- Grasset et Vedel.** — « Créosote » (*Consull.*, Paris 1910).
- Grenel (H.).** — « Pneumitren als Schnup Fenmittel » (*München med. Wchuschr* 79 : 638 april 15-1932).

- Grosbois (Jean Fernand).** — *De la médication créosotée dans les affections aiguës du poumon* (Thèse de Paris, 1932, Librairie Le François, Paris).
- Hammel (André-Henri-Louis).** — *Contribution à l'étude physiologique et clinique du D. Camphre sulfonate de diéthylènediamine* (Thèse de Paris, 1930).
- Hamon (A.).** — *Etude sur les injections hypodermiques d'huile créosotée à haute dose* (Thèse de Paris, 1891, 4^o).
- Hawkins (E.).** — « A clinical estudy of creosote and its derivatives » (*Therapis London*, 1899 IX p. 113-118).
- Helfer (G.).** — « Geosot and Eosot. zwei neue Kreosot-präparate » (*Med. Chir. Centralbl. Wien*, 1903, XXXVIII 456).
- Hesse (F.).** — « Experiment showing that chlunsky phenol-camphor solution causes no permanent change in normal joint » (*Deutsche Ztsche. f. Chir.* 238 : 145-172, 1932).
- Hudelo and Others.** — « Mélanose chez un terrassier des chemins de fer ayant manipulé des traverses infectées à la créosote » (*Bul. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, avril 1927, p. 197).
- Huerre (R.).** — « Sur l'essai de la créosote officinale d'après le codex 1908 » (*Répertoire de Pharmacie*, Paris, 1922, 3^e série XXXIV, p. 1-3).
- Hughes (C.H.).** — « The therapeutic potency of creosote » (*Med. Council Philadelphia*, 1908, XIII, 406).
- Iba (K.).** — « Effect of varions camphor acid derivatives on frog's heart in situ ; comparison with effect of coramin and of metrazol » (*Folia phamarcol. Japon* (Brev.) 17 : 16-17 janv. 20, 1934).

— « Effect of varions camphor acid derivatives on isolated frog's heart. Comparison with action of coramin and of metrazol » (*Folia pharmacol. Japon* (Brev.) 17 : 21-22 march. 20, 1934).

— « Effect of varions camphoric acid derivatives on isolated rabbit heart ; comparison with action of coramin and metrazol » (*Folia Pharmacol. Japon* (Brev.) 18 : 43 may 20, 1934).

Jonata (R.). — « L'azione del camfosulfonate di calcio sul circolo e nella diuresi » (*Gior. di Clin. Med.* 12 : 581-593 june 10 ; 1931).

Kaplanski, Ader Gripon et Ghunberg. — *Créosote* (Thèse de Paris 1900-1903-1905).

Kasai (K.). — « Ueber die Wirkung des Kreosots auf Darm » (*Arch. Intern. de Pharmacodyn.* Bruxelles, 1908, XVIII p. 29-39).

Kinlay (Mc. R.). — « Créosote treatment of lobar pneumonia » (*J. Roy Army n. Corps* 61-54-55 july 1933).

Kocher (Z.). — « Effect of camphoric and agaric acids on sweat secretion studied by new method of constant registration of secretory curve » (*Casop. lek. cesk* 71 : 641, may 20, 1932).

Kopaczewski (W.). — « L'action phylactique du camphre et de ses dérivés » (*Comptes rendus Soc. de Biol.*, Séance du 21 avril 1934, t. CXV, N° 14, p. 1613).

Laeederich (L.). — « Schoull's method of treatment with creosote » (*Rev. Crit. de Path. et de Thérap.*, septembre 1930, p. 43).

— « Traitement des affections broncho-pulmonaires aiguës par l'imprégnation créosotée (méthode de Schoull) »,

Rev. Crit. de Path. et de Thérap. 2 : 43-53, septembre 1930).

Laffont et Lombard. — « Créosote » (*Com. Acad. des Sciences.- Progrès médic.*, 14 mars 1903).

Larde (R.). — « Actions physiologiques comparées du camphre, de son isomère, la fenchone et de leurs dérivés sulfonés » (*C. Rend. de la Soc. de Biol.* N° 27, t. CXIII, 1933).

De Lauwereyns de Rosendaele. — « Un cas d'empoisonnement par la créosote » (*Echo Médical du Nord*, Lille, 1899, II, p. 608).

Lemoine et Gérard. — « Créosote » (*Consult. Med.*, 1909).

Leone (G.). — « Canfora e suoi succedanei » (*Rassegna di therap. e pat. clin.* 5 : 736-749 novembre 1933).

Levy (J.) et Beaune (A.). — « Antagonisme du camphre et du chlorure de potassium » (*Bul. des Sc. Pharm.* N° 4, avril 1932).

Lyon (G.). — « Créosote » (*Clin. Thérap.*, 1904).

Maigret. — *De la créosote en thérapeutique. Injections sous-cutanées de peptone créosotée* (Thèse de Paris, 1884, 4°).

Maire (G.). — « Le traitement de la gale par la créoline » (*Soc. de Med. mil. franç. Bul. Mens.* 2 : 56-58 march. 1932).

Marfori (P.) et Leone (G.). — « Studio farmacologico della canfora sintetica » (*Rassegna di therap. e pat. clin.* 5 : 205-231 March. 1933).

Marfori (M.) et Susanna (V.). — « Ricerche sperimentali sul canfosulfonato di calcio » (*Rassegna di terap. e pat. clin.* 3 : 65-81 feb. 1931).

Marguet. — « Remarques sur la possibilité de prescrire magistralement deux médicaments nouveaux : camphre hydrosoluble, théobromine hydro-soluble » (*Rev. méd. de la Franche-Comté*, N° 4, 15 avril 1933).

Mercier (Fernand). — « Sur un nouveau dérivé du camphre et de la spartéine » (*La Presse Médicale*, août 1930, p. 1126. — Acad. des Sciences, 30 juin 1930).

Mercier (F.), Krijanowski (A.) et Andarelli. — « Nouvelles observations sur l'action anti-choc expérimentale des camphres solubles et de la spartéine » (*Société de Biol. de Marseille* 28-11-33. *Compt. rendu de la Société Biol.*, f. CXIV, N° 38-1933).

Merrilles (J.F.). — « The treatment of coccocal infections by creosote » (*Med. Journ. Australia Sydney*, 1916 II, p. 157).

Michaut. — « La créosote » (*Rép. de thérapeutique*, Paris 1904, XXI, p. 471-473).

Micheonneau (R.). — « Essai rapide de la créosote officinale au moyen de la glycérine et de l'eau » (*Journ. de Pharmacol. et de Chimie*, Paris, 1903, 6^e série, XVII, p. 161-164).

Molinery. — « A travers l'histoire de la thérapie des affections broncho-pulmonaires et plus particulièrement de leur traitement par la créosote » (*Concours Médical*, N° 47, 25-11-1934) et 49, 9 décembre 1934 (suite).

— « A travers l'histoire de la thérapie des affections broncho-pulmonaires et plus particulièrement de leur traitement par la créosote (suite et fin) » (*Le Concours Médical*, N° 51, 23 décembre 1934, p. 3535).

Nieschulz (O.), Bosc (A.). — « Therapeutische Versuche mit Mäusecoccidiosis. Versuche mit Kreolin » (*Ztschr. f. Immunitätsforsch u exper. Therap.* 70 : 447-456, 1931).

Nize. — « Le centenaire de la médication créosotée », (*Promedico*, 8^e année N^o 2, 1921, Rev. Period. I, lustr.

— « La rénovation de la médication créosotée » (*Promedico*, N^o 5-1932).

Orchard (A.). — « Creosote in rheumatism and gout » (*Brit. Med. Journal*, London 1916, I, p. 167).

Pechollier (G.). — « Recherches expérimentales sur le traitement de la fièvre typhoïde par la créosote » (*C.R. Acad. des Sciences*, Paris, 1869, LXVIII, p. 671-674).

Plicque (A.F.) — « Les divers modes d'administration de la créosote » (*Presse Médicale*, Paris, 1900, I, p. 153).

Pruvost. — « L'imprégnation créosotée (méthode de Schoull), dans les pneumopathies aiguës » (*La Clinique*, N^o 167, juin 1931 A).

Rassola (M.A.) — « Creosote in enteric fever » (*Indian Med. Recod.*, Calcutta, 1899 XVI, p. 43).

Renon. — « Créosote » (*Conf. Prat. sur les Mal. de cœur et poumons*, 1906).

Roblot. — « L'administration intestinale de la créosote et des sels créosotés » (*Médecine orientale*, Paris, 1903, VII, p. 245-247).

Roger, Siméon et Certonciny. — « Polynévrite sensitivo-motrice des extrémités chez un bacillaire après l'injection de phosphate de créosote » (*Soc. Med. des Bouches-du-Rhône*, octobre-novembre 1926. — *Revue Médicale de France* et col. mai, 1927, p. 295).

Rojas (F. de). — « Contribution à l'étude de la créosote » (*Rev. Odont.*, Paris, 1922, XLIII, p. 276-279).

- Rosen (R.).** — « Ueber die Entwicklung der kreosotherapie » (*Reichs Mediz. Anzeiger*, Leipzig, 1908, XXXIII, p. 463-65).
- Sage (C.E.).** — « The testing of creosote » (*Journal Society Chem. Industry London*, 1911, XXX, p. 588-594).
- Schapiro (D.).** — « Creosote action on skin dermal diseases of workers on raibroad sleepers » (*Vrach. Diélo*, 30 avril 1928, p. 631-634).
- Schoull (E.) et Weiller (L.).** — *Traitement préventif et curatif des affections broncho-pulmonaires aiguës non tuberculeuses et des accidents pulmonaires post-opératoires par l'imprégnation créosotée* (Maloine éditeur).
- Schoen.** — « Valeur pratique du camphre et de ses succédanés, p. 1870 » (*Munchener Medizinis Wochen.*, t. LXXIX, N° 47 18 novembre 1932).
- Schurmayer (B.).** — « Ueber die Verwendung des Kreosots und seiner Deriväte » (*Fischlausen-Schliersee* 1895, in-12°).
- Seimbille (A.C.).** — « La créosote de hêtre » (*Rev. Odontolog.*, Paris, 1922, XLIII, p. 54-58).
- Simon (P.R.).** — *Etude expérimentale et clinique sur la tolérance et l'intolérance de l'organisme à l'égard de la créosote et le mode d'action de ce médicament* (Thèse de Paris, 1899, in-8°).
- Sewening.** — « Ueber die Wirkung des Kreosots und Kreosotals » (*Deuts. Aerzte Zeitung*, Berlin, 1902, p. 436).
- Skinner (C.).** — « Creosote with special reference to its use as an intestinal antiseptic » (*Med. Age Détroit*, 1906, XXIV, p. 735-42).

- Smith (H.K.) et Acrée (S.).** — « A study of commercial beechwood creosote » (*Journal of Industr. et Engin. Chem.* Easton 1917, IX. p. 275-277).
- Sousa Pinto (A.J. de).** — *Tractado sobre a creosota e suas applicacões em medicina e cirurgia acompanhado de algumas considerações acerca embalsamação des Egvpcios* (Lisboa 1838, 8°).
- Sutherland.** — « Le lavement créosoté dans la pneumonie » (*British Med. J.* 26 décembre 1931).
- Tamalet (E.).** — « L'imprégnation créosotée dans la prophylaxie des complications broncho-pulmonaires de la rougeole » (Soc. de Med. et de Chir. et Pharm. de Toulouse séance du 16 février 1933 in : *Toulouse Médical*, n° 17, 1^{er} septembre 1933).
- Tennenbaum (M.).** — « Effect of cutaneous applications of camphor and substances related to it on general metabolism » (*Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 163 505-516, 1931).
- Tessier.** — « Créosote » (*In Achard Lyon Médical*, 1903).
- Test (F.C.).** — « Creosote some clinical observations on its use in various conditions » (*New-York Med. Journ.*, 1900, LXXXI, p. 508-511).
- Tirinnanzi (M.).** — « Value of tonical (calcium camphosulfonate preparation) » (*Gior. di fisiol.*, p. 215-222, aug. 31, 1932).
- Toporkoff (P.G.).** — *L'influence de la créosote sur la digestion gastrique* (en russe), Saint-Pétersbourg, 1891 in-8°).
- Urano (F.).** — « Ueber den Einfluss des Kreosot auf den Eiweiss-Stoffwechsel » (*Allgem. Med. Central. Zeit.*, 1907, LXXXVI, p. 33).

- Usiglio (C.).** — « Cenni sul sarcozotico e sulle sue virtù terapeutiche memoria » (*Corfu*, 1834, in-8°).
- Urban (K.).** — « Use of camphorated phenol in aseptic surgery » (*Zentralbl. f. Chir.* 60 : 2067, septembre 2, 1933).
- Wade (R.R.).** — « Creosote in influenzal pneumonia chronic influenza and encephalitis lethargica » (*Brit.*, XX, M.J.I. : 158 janvier 24 1925).
- Vail (W.H.).** — « The new method of administering creosote » (*Medical Herald Saint-Joseph*, 1899, n. sér. XVIII, p. 491-95).
- Waucumont (Henri-Jean).** — « Action d'un dérivé du camphre dans l'eau (solucamphre) sur le cœur » (*Semana Med.*, N° 21, XXXIX, 26 mai 1932).
- Wayntal (Israël)** — *Sur quelques propriétés thérapeutiques de l'acide acétyl-ortho-créosotique* (Vigot Frères Edit. 23, rue de l'Ecole de Médecine, Paris 1929).
- Weiller (L.).** — « Les accidents pulmonaires en chirurgie. Prophylaxie et guérison par l'imprégnation créosotée » (*Revue de Chirurgie*, Paris, 40 : 57-62 janvier 1931).
- « L'emploi de la créosote pour prévenir et pour guérir les complications pulmonaires post-opératoires » (*Gazette Médicale de France*, N° 6, 15 mars 1931, p. 126).
- « L'imprégnation créosotée dans les accidents pulmonaires post-opératoires » (*Académie de Médecine*, 20 décembre 1927).
- « Effets curatifs et préventifs des lavements créosotés dans les affections pulmonaires » (*Bull. Off. de la Soc. Méd. des Praticiens*, mars, 1929, p. 55).

- « Effets curatifs et préventifs des lavements créosotés dans les affections pulmonaires » (*Courrier Médical*, N° 12, 24 mars 1929, p. 161).
- « L'imprégnation créosotée dans le traitement préventif et curatif des affections broncho-pulmonaires aiguës non tuberculeuses et des accidents pulmonaires post-opératoires » (*La Médecine interne*, N° 12, décembre 1932).
- Wells (J.E.B.)**. — « Inunction of creosote in pneumonie and influenza » (*Brit. Med. Journal*, London 1919, I, p. 481).
- Wilcox (R.W.)** et **Gottheil (W.S.)**. — *Neue Erfahrungen über den Ersatz des ätzenden Giftigen kreosots durch das neutrale indifferente Ungiftige Kreosotcarbonat* (Budapest, 1894, 4°).
- Winterberg (J.)**. — « Beiträge zur Kreosot-therapie mit Berücksichtigung eines... Präparates des Erosan » (*Mediz Blätter Wien*, 1904, XXVI, p. 391-415-427).
- Witt (de), Suyenaga** et **Wells**. — « Influence de la créosote sur la tuberculose pulmonaire » (*J. Of. Infections Diseases*, N° 2, p. 114, août 1920).
- Wood (H.S.)**. — « The value of creosote inunction in medicine » (*Indian Med. Gazette*, Calcutta 1907, XLII p. 138).
- Zaeslein (T.)**. — « Sopra la terapia col creosoto ed un suo nuovo preparato il solfosato » (*Gazz. Deg. Ospedali*, Milano, 1903, XXIV, p. 1422).
-

Imp. F. BOISSEAU, Rue du Taur, 34 - TOULOUSE (France)

